

(19)



Europäisches Patentamt  
European Patent Office  
Office européen des brevets



(11) Veröffentlichungsnummer: **0 478 838 A1**

(12)

## EUROPÄISCHE PATENTANMELDUNG

(21) Anmeldenummer: **90119087.6**

(51) Int. Cl.<sup>5</sup>: **A61K 31/19, A61K 47/18**

(22) Anmeldetag: **05.10.90**

(43) Veröffentlichungstag der Anmeldung:  
**08.04.92 Patentblatt 92/15**

(84) Benannte Vertragsstaaten:  
**AT BE CH DE DK ES FR GB GR IT LI LU NL SE**

(71) Anmelder: **PHARMATRANS SANAQ AG**  
**Birsigstrasse 26**  
**CH-4011 Basel(CH)**

(72) Erfinder: **Bauer, K., Prof.Dr.Chem.**  
**Im Finkeler 4**  
**W-7800 Freiburg-Tiengen(DE)**

(74) Vertreter: **Kraus, Walter, Dr. et al**  
**Patentanwälte Kraus, Weisert & Partner**  
**Thomas-Wimmer-Ring 15**  
**W-8000 München 22(DE)**

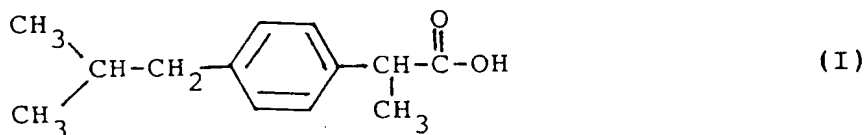
(54) **Ibuprofen- und S-(+)-Ibuprofen Zubereitungen und Verfahren zu ihrer Herstellung.**

(57) Die Erfindung betrifft eine Zubereitung mit verbesserter Tablettierbarkeit, die Ibuprofen und/oder S-(+)-Ibuprofen sowie übliche Arzneimittel-Zusatzstoffe und/oder Arzneimittel-Trägerstoffe enthält, das dadurch gekennzeichnet ist, daß sie das Calcium-Ibuprofensalz und/oder das Calcium-S-(+)-Ibuprofensalz enthält, sowie ein Verfahren zu ihrer Herstellung.

EP 0 478 838 A1

Die Erfindung betrifft eine Zubereitung mit verbesserter Tablettierbarkeit, verbesserter Festigkeit und erhöhtem Schmelzbereich, die Ibuprofen- oder S-(+)-Ibuprofen sowie übliche Arzneimittel-Zusatzstoffe und/oder Arzneimittel-Trägerstoffe enthält, sowie ein Verfahren zu ihrer Herstellung.

Ibuprofen (INN) der folgenden Formel (I) ist ein Racemat aus D-(-)- und L-(+)-2-(4-Isobutylphenyl)-isobutylphenylpropionsäure.



Die therapeutisch wirksame Form ist die linksdrehende L-(+)-2-(4-Isobutylphenyl)-isobutylphenylpropionsäure bzw. das L-(+)-Ibuprofen, während das rechtsdrehende D-(-)-Ibuprofen praktisch unwirksam ist. Da das Racemat im Organismus enzymatisch in die wirksame L-Form umgewandelt wird, ist es grundsätzlich nicht falsch, wenn das Stereoisomerenengemisch als Arzneistoff eingesetzt wird. Das L-(+)-Ibuprofen ist jedoch besser oder rascher wirksam, so daß es in geringeren Dosen appliziert werden kann (vgl. A.J. Hutt und J. Caldwell; Review: The metabolic chiral inversion of 2-arylpropionic acids - a novel route with pharmacological consequences, J. PHARM. PHARMACOL. 35, 693 - 704 (1983)).

Ibuprofen und L-(+)-Ibuprofen werden in der Therapie als nichtsteroidale Antirheumatika, Antiarthritika oder Analgetika eingesetzt.

Aus technologischer Sicht besitzen diese beiden Arzneistoffe folgende Nachteile. Sie sind schlecht in Wasser löslich und haben relativ niedrige Schmelztemperaturen. Ibuprofen schmilzt bei 75 bis 77 °C und L-(+)-Ibuprofen sogar noch tiefer bei etwa 48 bis 51 °C. Stoffe mit niedrigen Schmelzpunkten führen bekannterweise bei der Tablettenkompression infolge von Sintervorgängen und durch Kleben an den Stempeln und Matrizen der Tablettenpressen zu mehr oder weniger stark störenden Produktionsproblemen (H. Sucker, P. Fuchs und P. Speiser: Pharmazeutische Technologie, Georg Thieme Verlag, Stuttgart 1978, S. 381).

Das Kleben dieser niedrighschmelzenden Arzneistoffe kann durch Überdosen von Antiklebmitteln, (Formentrennmitteln) behoben werden. Dabei werden die Mischungen jedoch hydrophobiert. Daraus resultieren wiederum schlechte Bioverfügbarkeiten, oder die Tabletten werden infolge Überdosierung der Antiklebmittel zu weich.

Bis zu einem bestimmten Grad lassen sich daher die Komplikationen bei der Tablettenherstellung durch die Zugabe von bestimmten Tabletten-Hilfsstoffen, wie Antiklebmittel bzw. Schmiermittel, in höheren Dosen sowie durch eine drastische Reduktion der Preßgeschwindigkeit beheben. Darüber hinaus ist erfahrungsgemäß bei Tabletten, die niedrighschmelzende Ingredients enthalten, nach bestimmten Lagerzeiten infolge von Sinterungen mit Nachhärtungen zu rechnen (K.H. Bauer, K.H. Frömming und C. Führer: Pharmazeutische Technologie, Georg Thieme Verlag, Stuttgart, New York, 1986). Diese Nachhärtungen ziehen Verschlechterungen der Zerfallszeit und als Folge davon nicht ausreichende Arzneistofffreisetzungen bzw. nicht ausreichende Bioverfügbarkeiten nach sich.

Bisher wurde mit wechselndem Erfolg versucht, durch Zusatz von Formentrenn- oder Schmiermitteln, Trockenmitteln (zum Beispiel hochdisperse Kieselsäure), geeigneten Füllmitteln und von starken Zerfallsbeschleunigern (zum Beispiel quervernetztem PVP), vor allem jedoch durch überdurchschnittliche Erhöhungen der Zusatzmengen dieser Hilfsstoffe, diese Nachteile zu beheben.

In der EP-A-0 267 321 ist ein Ibuprofen enthaltendes Arzneimittel beschrieben, welches Ibuprofen nur in der (S)-(+)-Form enthält. Dieses bekannte Arzneimittel besitzt jedoch die oben genannten Nachteile, d.h. es läßt sich nur schlecht tablettieren.

Das Zusammensintern oder -schmelzen kann durch Zusatz von größeren Mengen Füllmitteln, zum Beispiel Cellulosepulver oder Lactose, oder durch Sprengmittel, zum Beispiel Stärke, vermindert werden. Zu hohe Zusätze von Sprengmittel haben jedoch meist zu weiche Tabletten zur Folge, da sich Stärke oder andere ähnlich elastische Stoffe allein oder in hoher Dosierung nur schlecht komprimieren läßt, oder die Tabletten werden so groß, daß sie schwer zu schlucken sind.

Der vorliegenden Erfindung liegt die Aufgabe zugrunde, eine Ibuprofen- oder S-(+)-Ibuprofen enthaltende Zubereitung mit verbesserter Tablettierbarkeit, verbesserter Festigkeit und erhöhtem Schmelzpunkt und ein Verfahren zu ihrer Herstellung zur Verfügung zu stellen. Die Tabletten sollen eine solche Größe aufweisen, daß sie leicht zu schlucken sind. Insbesondere soll eine Zubereitung zur Verfügung gestellt werden, welche sich leicht zu Tabletten verarbeiten läßt und die nicht an den Stempeln und Matrizen der

Tablettenpressen klebt, so daß bei der Herstellung von Tabletten keine Produktionsprobleme auftreten. Die Zubereitung wie auch die daraus hergestellten Arzneimittel, wie Tabletten, Kapseln usw., sollen ausreichende Lagerzeiten aufweisen. Erfindungsgemäß soll eine Zubereitung zur Verfügung gestellt werden, die eine ausreichende Bioverfügbarkeit des Wirkstoffs auch nach einer bestimmten Lagerzeit gewährleistet.

Es wurde nun gefunden, daß die vorher geschilderten Probleme bei der Herstellung von Tablettengranulaten auf einfache Weise vermieden werden können, wenn Ibuprofen oder L-(+)-Ibuprofen ganz oder teilweise in ihre Calciumsalze überführt werden und diese zur Tablettenherstellung eingesetzt werden. Bereits 25% Calciumsalz des Ibuprofens verbessern die Tablettiereigenschaften merklich; bevorzugt werden 50 bis 100%, d.h., wenn die Hälfte bis die Gesamtdosis Ibuprofen als Calciumsalz vorliegt. Es ist weiterhin bevorzugt, daß bei der Durchführung der üblichen Mischer- oder Wirbelschicht-Granuliertverfahren Alkali- oder Ammoniumhydroxid- oder -salz-Lösungen als Granulierflüssigkeit verwendet werden.

Gegenstand der Erfindung ist eine Zubereitung mit verbesserter Tablettierbarkeit, die Ibuprofen und/oder S-(+)-Ibuprofen sowie übliche Arzneimittel-Zusatzstoffe und/oder Arzneimittel-Trägerstoffe enthält und die dadurch gekennzeichnet ist, daß sie das Calcium-Ibuprofensalz und/oder das Calcium-S-(+)-Ibuprofensalz enthält.

Eine bevorzugte erfindungsgemäße Zubereitung enthält zusätzlich mindestens eine Verbindung aus der Gruppe Natrium-, Kalium-, Ammonium-Ibuprofensalz, Natrium-, Kalium-, Ammonium-S-(+)-Ibuprofensalz, Ibuprofen und S-(+)-Ibuprofen.

Gegenstand der Erfindung ist ebenfalls ein Verfahren zur Herstellung der oben genannten Zubereitung, das dadurch gekennzeichnet ist, daß Ibuprofen oder S-(+)-Ibuprofen oder ein Gemisch dieser Verbindungen, gegebenenfalls vermischt mit üblichen Arzneimittel-Zusatzstoffen und/oder Arzneimittel-Trägerstoffen, mit einer Calciumoxid-, Calciumhydroxid-, Calciumcarbonat-, Natriumhydroxid-, Kaliumhydroxid-, Ammoniumhydroxid-, Natriumcarbonat-, Natriumbicarbonat- oder Ammoniumbicarbonat-Lösung oder -Suspension behandelt wird, gegebenenfalls Arzneimittel-Zusatzstoffe und/oder -Trägerstoffe zugegeben werden, das erhaltene Gemisch in an sich bekannter Weise granuliert wird, gegebenenfalls getrocknet wird und gegebenenfalls nach Zugabe weiterer Arzneimittel-Hilfsstoffe und/oder -Trägerstoffe in an sich bekannter Weise in eine für die orale Verabreichung geeignete Form überführt wird.

Erfindungsgemäß wird das Ibuprofen und/oder das S-(+)-Ibuprofen in sein Calciumsalz überführt. Die Herstellung des Calciumsalzes erfolgt in an sich bekannter Weise. In dem Calciumsalz müssen Calcium und die Base nicht in stöchiometrischen Verhältnissen vorliegen. Die Säuren können in stöchiometrischem Überschuß vorhanden sein.

Gemäß einer bevorzugten erfindungsgemäßen Ausführungsform enthält das Calciumsalz zusätzlich ein Alkali- oder Ammoniumsalz. Erfindungsgemäß werden Alkali- oder Ammoniumsalze, vorzugsweise die Carbonate oder Hydrogencarbonate, verwendet. Als Alkalisalze oder -hydroxide werden bevorzugt die Natrium-, Kaliumsalze oder -hydroxide verwendet. Beispiele für solche Salze und Hydroxide sind Natriumcarbonat, Natriumhydrogencarbonat, Kaliumcarbonat, Kaliumhydrogencarbonat, Ammoniumcarbonat, Natriumhydroxid, Kaliumhydroxid, Ammoniumhydroxid und Ammoniumbicarbonat. Als Calciumverbindung können bei dem erfindungsgemäßen Verfahren das Calciumhydroxid, Calciumoxid und Calciumcarbonat verwendet werden. Von diesen sind Ammoniumhydroxid, Kaliumhydroxid und Calciumhydroxid besonders bevorzugt.

Die Ibuprofen-Calciumsalze sind die Grundsätze, die in dem erfindungsgemäßen Produkt vorhanden sind und die den Schmelzbereich unerwarteterweise hochdrücken und somit die Tablettierbarkeit verbessern. Die Ammonium- und die Alkalisalze verbessern je nach Anteil die Löslichkeit und steuern hiermit die Bioverfügbarkeit. Sie erhöhen jedoch die Hygroskopizität und außerdem die Klebrigkeit wieder.

Die Alkali-, Erdalkali- oder Ammoniumsalze oder -hydroxide werden in solchen Mengen verwendet, daß sie, bezogen auf das Ibuprofen, in 25 bis 110% der äquivalenten Menge vorhanden sind.

Sie müssen nicht unbedingt 100%ig äquivalent sein. Bereits 25% der berechneten Äquivalenzmenge können ausreichend sein, vorzugsweise genügen jedoch 40 bis 100%. Es sollen jedoch keine Zusatzmengen dieser Basen oder Salze eingesetzt werden, welche die berechneten äquivalenten Mengen um mehr als 10% übersteigen (insgesamt <110%). In diesen Fällen wird nämlich die Reaktion der wäßrigen Lösungen oder Suspensionen der erhaltenen Produkte zu alkalisch.

Erfindungsgemäß ist es bevorzugt, die Zusatzstoffe als wäßrige Lösung zu verwenden, wobei sich die Konzentration der wäßrigen Lösung nach der Löslichkeit der Zusatzstoffe richtet. Bei schwerlöslichen Zusatzstoffen kann man auch Suspensionen der Aufschwemmungen verwenden. Die Menge der Lösung oder Suspension richtet sich nach der Menge der Granulierflüssigkeit, welche zur Granulation benötigt wird, und kann von dem Fachmann leicht festgestellt werden. Wenn die Zusatzstoffe vollständig gelöst sind, reagieren sie schneller, die nichtgelösten reagieren nicht, so daß in diesem Fall Stoffgemische resultieren.

Unter den in bestimmter Weise abgestimmten Lösungen oder Aufschwemmungen von Alkali-, Erdalkali-

oder Ammoniumhydroxiden, -carbonaten oder -hydrogencarbonaten sind vorzugsweise Zubereitungen bzw. Granulierflüssigkeiten zu verstehen. Es ist bevorzugt, daß die Menge an Zusatzstoff in Bezug auf Ibuprofen bemessen bzw. abgestimmt wird.

Durch die Salzbildung können auch die Löslichkeitseigenschaften der auf diese Weise gewonnenen Produkte gesteuert werden. Während nämlich die Alkali- und Ammoniumsalze der Ibuprofene gut in Wasser löslich sind, ist das Calciumsalz schlechter löslich. Durch gezieltes Mischen von Salzbildnern, die zu besser oder schlechter löslichen Salzen führen, lassen sich die Löslichkeiten bzw. die Lösungsgeschwindigkeiten der entstehenden Produkte in bestimmten Grenzen steuern. Durch die Steuerung der Löslichkeiten wird auch die Bioverfügbarkeit gesteuert. Ibuprofen-Calciumsalz ist schlechter löslich, weniger hygroskopisch, aber besser tablettierbar und granulierbar durch Erhöhung der Schmelztemperatur und Reduktion der Hygroskopizität.

Zu berücksichtigen ist, daß die 100%igen Alkalisalze (Na und K) nicht nur beträchtlich alkalischer reagieren, sondern auch sehr hygroskopisch sind. Deshalb empfiehlt sich ein 100%ig äquivalenter Einsatz bzw. die alleinige Verwendung von Alkalihydroxiden oder -salzen als Salzbildner weniger. Eine teilweise Neutralisation durch die Zugabe einer unteräquivalenten Menge von Alkalihydroxiden oder -carbonaten zu Ibuprofen oder L-(+)-Ibuprofen kann, wie bereits vorher erwähnt, bereits ausreichend puffern. Die Bildung von Mischsalzen aus Alkalihydroxiden oder -salzen, Ammoniumhydroxid oder -salzen mit Calciumhydroxid oder -carbonaten und den Ibuprofenen ist bevorzugt.

Gemäß einer bevorzugten erfindungsgemäßen Ausführungsform enthalten die Zubereitungen bis zu 40 Gew.-%, bezogen auf das Ibuprofen, einer niederen neutralen oder sauren Aminosäure. So werden gut tablettierbare Ibuprofen-Zubereitungen erhalten, wenn Ibuprofen oder L-(+)-Ibuprofen mit Puffer-Lösungen aus einer niederen Aminosäure und Alkali-, Erdalkali- oder Ammoniumhydroxiden oder -salzen als Granulierflüssigkeit in Mischern oder in der Wirbelschicht behandelt werden. Beispiele für niedere Aminosäuren sind Glycin Alanin, Valin, Asparaginsäure, Glutaminsäure, Prolin oder Hydroxyprolin. Die Aminosäuremenge kann bis zu 60 Gew.-%, berechnet auf das Ibuprofen, betragen. Vorzugsweise beträgt sie 15 bis 60 Gew.-%, besonders bevorzugt 30 bis 40 Gew.-%.

Eine zusätzliche Pufferung, insbesondere der stärkeren Basen, zum Beispiel NaOH und KOH, kann so durch Zusatz von neutralen oder sauren Aminosäuren erreicht werden. Ibuprofensäure reagiert leicht mit basischen Aminosäuren, zum Beispiel Lysin, nicht jedoch mit neutralen oder sauren Aminosäuren. Ibuprofen reagiert zum Beispiel nicht oder kaum mit Glycin (Aminoessigsäure) oder ähnlichen neutralen oder sauren Aminosäuren. Werden jedoch vorher die Na-, K-,  $\text{NH}_4$ - oder Ca-Salze von Glycin oder ähnlichen Aminosäuren gebildet, dann können diese gut mit Ibuprofen unter einer Mischsalzbildung reagieren. Es entstehen gut puffernde Gemische oder Komplexe. Bei Zusatz von Calcium ist die Löslichkeit der entstehenden Produkte nicht immer ausreichend.

Die Alkali-, Erdalkali- oder Ammoniumhydroxide oder -salze werden in denselben Mengen wie vorher bei den Zubereitungen ohne Aminosäuren als Puffer beschrieben eingesetzt.

Bei der Herstellung dieser Granulierflüssigkeiten wird zunächst das Glycin oder eine andere Aminosäure mit Alkali-, Erdalkali- oder Ammoniumhydroxid bzw. -salz oder Gemischen davon gemischt und in Wasser gelöst. Mit dieser Lösung wird dann Ibuprofen oder L-(+)-Ibuprofen in gleicher Weise wie vorher die Zubereitungen ohne Aminosäure-Puffer granuliert und sorgfältig getrocknet.

Mit den beschriebenen Mischer- und Wirbelschicht-Granulierprozessen, bei denen die entstehenden, mehr oder weniger salzartigen Ibuprofen-Produkte auch auf geeignete Träger, wie Cellulosepulver, mikrokristalline Cellulose oder Mannitol, aufgezogen werden können, um eine günstigere Dispersität zu erreichen, wird der Strukturaufbau derart verändert, daß sich diese Produkte nach Zusatz von üblichen Tablettierhilfsstoffen, wie Zerfallsbeschleunigern, Gleit- und Schmiermitteln, wesentlich rationeller und problemloser zu Tabletten verpressen lassen.

Die erfindungsgemäßen Produkte besitzen überraschenderweise verbesserte Tablettierungseigenschaften, vor allem im Hinblick auf Klebrigkeit, Hygroskopizität und Schmelzeigenschaften. Offensichtlich werden die verbesserten Tablettiereigenschaften durch Erhöhung der Schmelzbereichstemperaturen infolge vollständiger oder teilweiser Salzbildung während des Granulierprozesses, je nach Art und Menge der eingesetzten Alkalien oder ihrer Carbonate, herbeigeführt.

Durch Zumischung von Alkali- und/oder  $\text{NH}_4$ -Hydroxiden oder -Salzen werden die Löslichkeiten und hiermit die Bioverfügbarkeiten wesentlich verbessert. Neben verbesserten Tablettiereigenschaften und einer in bestimmter Weise gesteuerten Lösungsgeschwindigkeit der Ibuprofene (Arzneistofffreigabe/Bioverfügbarkeit) kann diesen gepufferten Zubereitungen auch noch eine verbesserte Verträglichkeit zugeschrieben werden, wie dies von "Buffered Aspirin" her bekannt ist. Acetylsalicylsäure kann Schleimhäute reizen, und durch Puffer-Zusatz können diese Erscheinungen reduziert werden (W. Hangarter: Die Salicylsäure und ihre Abkömmlinge, F.K. Schattauer Verlag, Stuttgart, New York, 1974, S.

354/355).

Die erfindungsgemäßen Zubereitungen liegen in einer für die orale Verabreichung geeigneten Form, beispielsweise in Form von Tabletten, Dragees, Filmtabletten, Kapseln, als Granulat oder in Form von Tabletten, Dragees, Filmtabletten, Kapseln, Granulat mit verzögerter Wirkung vor. Zur Herstellung von Arzneimittelzubereitungen mit verzögerter Wirkstoffabgabe ist es bevorzugt, die reinen Calciumsalze, d.h. ohne Zugabe von Alkali- oder Ammoniumsalzen, erforderlichenfalls zusammen mit üblichen retardierenden Zusatz- oder Hilfsstoffen, zum Beispiel hydriertes Rizinusöl oder Carboxymethylcellulose, zu verwenden. Dadurch wird die Bioverfügbarkeit in bestimmter Weise retardiert. Es ist möglich, die reinen oder separat hergestellten Ibuprofensalze in die Arzneimittelzubereitungen einzuarbeiten oder die Herstellung der Zubereitungen so vorzunehmen, daß die Salze dabei entstehen. Als Arzneimittelzubereitungen sind besonders die festen geeignet, zum Beispiel Granulate, Pellets, Tabletten, Filmtabletten und Dragees (film- oder zuckerumhüllte Formen) und Kapseln. Als Salzmischung werden je nach gewünschter Freisetzung- bzw. Auflösungsgeschwindigkeit der Zubereitung bestimmte Verhältnisse zwischen löslichen und unlöslichen oder gut und schlecht löslichen Salzen eingesetzt. Die Salze entstehen, wie oben ausgeführt wurde, durch Reaktion des Ibuprofens mit  $\text{CaO}$ ,  $\text{Ca(OH)}_2$ ,  $\text{CaCO}_3$ ,  $\text{NaOH}$ ,  $\text{KOH}$ ,  $\text{NH}_4\text{OH}$ ,  $\text{Na}_2\text{CO}_3$ ,  $\text{NaHCO}_3$ ,  $\text{K}_2\text{CO}_3$ ,  $\text{KHCO}_3$ ,  $(\text{NH}_4)_2\text{CO}_3$ ,  $\text{NH}_4\text{HCO}_3$ , also mit Basen oder mit basischen Salzen.

Die folgenden Beispiele erläutern die Erfindung ohne sie zu beschränken.

#### Beispiel 1

200,0 g L-(+)-Ibuprofen werden mit 80,0 g Ammoniaklösung 20%ig intensiv gemischt, und anschließend werden in dieser Mischung 100,0 g feingepulverte Cellulose und 14,0 g hydrolysierte Gelatine eingearbeitet. Nach einer Grobsiebung durch ein 3 mm-Sieb wird im Wirbelschichttrockner bei 50 °C getrocknet. Nach dem Trocknen wird das Granulat durch ein 0,8 mm-Sieb geschlagen. Als äußere Phase bzw. als Zerfallsbeschleuniger, Gleit- und Schmiermittel werden 40,0 g Maisstärke, 7,0 g quervernetztes Polyvidon und 3,0 g Saccharosestearinsäureester S-370 F zugemischt, und dann wird in üblicher Weise tablettiert.

#### Beispiel 2

200,0 g Ibuprofen werden in einem Wirbelschichtgranulator mit 126,0 g Mannitol und 10,0 g Polyvidon gemischt und dann mit einer Granulierflüssigkeit aus Kalkmilch (28,5 g  $\text{Ca(OH)}_2$  und 100,0 g Wasser) und 42,5 g Ammoniaklösung 10%ig besprüht. Gleichzeitig wird mit Warmluft von 70 bis 120 °C getrocknet. Sobald das Granulat den vorgeschriebenen Trocknungsgrad erreicht hat, wird es mit nicht erwärmter Luft kaltgeblasen, durch ein 1 mm-Sieb geschlagen und nach Zusatz von 30,0 g Weizenstärke, 7,0 g Ac-Di-Sol (quervernetztes Natrium-Carboxymethylcellulose) und 3,0 g Calciumarachinat als Spreng-, Gleit- und Schmiermittel in üblicher Weise tablettiert.

#### Beispiel 3

200,0 g L-(+)-Ibuprofen werden mit 28,5 g  $\text{Ca(OH)}_2$  gemischt und anschließend mit 70,0 g Kalilauge 20%ig befeuchtet. Nach gleichmäßiger Befeuchtung werden 80,0 g Maisstärke zugesetzt und noch ca. 80,0 bis 100,0 g Wasser portionsweise eingeknetet, bis eine feuchtplastische granulierbare Masse entstanden ist. Diese wird durch ein 3 mm-Sieb feuchtgranuliert und in einem Wirbelschichttrockner bei 40 °C getrocknet. Nach Erreichen des gewünschten Trocknungsgrades wird durch ein 1 mm-Sieb gesiebt. Zuletzt werden 25,0 g Maisstärke und 10,0 g mit 10% Stearinsäure überzogenes Talkum als äußere Phase zugemischt und tablettiert.

#### Beispiel 4

75,0 g Glycin werden in 180,0 g Wasser gelöst und anschließend werden in dieser Lösung 38,0 g  $\text{Ca(OH)}_2$  unter Rühren und Erwärmen aufgelöst. Mit dieser Lösung wird eine Mischung aus 200,0 g Ibuprofen, 50,0 g mikrokristalliner Cellulose und 10,0 g hydrolysierte Gelatine angeknetet, erforderlichenfalls wird noch etwas Wasser zugesetzt, bis eine feuchtplastische, granulierbare Masse entstanden ist. Diese Masse wird durch ein 3 mm-Sieb feuchtgranuliert. Nach der Trocknung bei 60 °C und Siebung durch ein 0,8 mm-Sieb werden 30,0 g Weizenstärke, 7,0 g quervernetztes Polyvidon und 3,0 g Calciumarachinat als Zerfallsbeschleuniger, Gleit- und Schmiermittel zugesetzt und dann wird in üblicher Weise tablettiert.

#### Beispiel 5

75,0 g Glycin werden in 130,0 bis 150,0 g Wasser gelöst, 70,0 g Kalilauge 20%ig werden zugesetzt. In dieser Lösung werden unter Erwärmung 28,5 g  $\text{Ca}(\text{OH})_2$  gelöst. Mit dieser Lösung wird in einem Wirbelschichtgranulator eine Mischung aus 200,0 g L-(+)-Ibuprofen und 100,0 g mikrokristalline Cellulose besprüht und anschließend mit Warmluft von 60°C getrocknet. Sobald der vorgeschriebene Trocknungsgrad erreicht ist, wird mit nicht erwärmter, trockener Luft kaltgeblasen, das Granulat aus der Apparatur entnommen, gesiebt, die üblichen Spreng-, Gleit- und Schmiermittel zugemischt und tablettiert.

### Patentansprüche

1. Zubereitung mit verbesserter Tablettierbarkeit, die Ibuprofen und/oder S-(+)-Ibuprofen sowie übliche Arzneimittel-Zusatzstoffe und/oder Arzneimittel-Trägerstoffe enthält, dadurch **gekennzeichnet**, daß sie das Calcium-Ibuprofensalz und/oder das Calcium-S-(+)-Ibuprofensalz enthält.
2. Zubereitung nach Anspruch 1, dadurch **gekennzeichnet**, daß sie zusätzlich mindestens eine Verbindung aus der Gruppe Natrium-, Kalium-, Ammonium-Ibuprofensalz, Natrium-, Kalium-, Ammonium-S-(+)-Ibuprofensalz, Ibuprofen und S-(+)-Ibuprofen enthält.
3. Zubereitung nach Anspruch 2, dadurch **gekennzeichnet**, daß sie
  - (a) 50 bis 100 Gew.-% Calcium-Ibuprofensalz und/oder Calcium-S-(+)-Ibuprofensalz,
  - (b) 0 bis 50 Gew.-% Natrium-, Kalium-, Ammonium-Ibuprofensalz, Natrium-, Kalium-, Ammonium-S-(+)-Ibuprofensalz, Ibuprofen, S-(+)-Ibuprofen
 enthält, bezogen auf das Gemisch aus den Bestandteilen der Gruppe (a) und der Gruppe (b).
4. Zubereitung nach einem der Ansprüche 1, 2 oder 3, dadurch **gekennzeichnet**, daß sie 15 bis 60% des Äquivalentgewichtes, bezogen auf den Wirkstoff Ibuprofen und/oder S-(+)-Ibuprofen, einer neutralen oder sauren Aminosäure enthält.
5. Zubereitung nach Anspruch 4, dadurch **gekennzeichnet**, daß sie als Aminosäure Glycin, Alanin, Valin, Asparaginsäure, Glutaminsäure, Prolin oder Hydroxyprolin enthält.
6. Zubereitung nach mindestens einem der Ansprüche 1 bis 5, dadurch **gekennzeichnet**, daß sie in einer für die orale Verabreichung geeigneten Form vorliegt.
7. Zubereitung nach Anspruch 6, dadurch **gekennzeichnet**, daß sie in Form von Tabletten, Dragees, Filmtabletten, Kapseln, als Granulat oder in Form von Tabletten, Dragees, Filmtabletten, Kapseln, Granulat mit verzögerter Wirkung vorliegt.
8. Verfahren zur Herstellung der Zubereitung nach mindestens einem der Ansprüche 1 bis 7, dadurch **gekennzeichnet**, daß Ibuprofen oder S-(+)-Ibuprofen oder ein Gemisch dieser Verbindungen, gegebenenfalls vermischt mit üblichen Arzneimittel-Zusatzstoffen und/oder Arzneimittel-Trägerstoffen, mit einer Calciumoxid-, Calciumhydroxid-, Calciumcarbonat-, Natriumhydroxid-, Kaliumhydroxid-, Ammoniumhydroxid-, Natriumcarbonat-, Natriumbicarbonat-, Kaliumcarbonat-, Kaliumbicarbonat-, Ammoniumcarbonat- oder Ammoniumbicarbonat-Lösung oder -Suspension behandelt wird, gegebenenfalls Arzneimittel-Zusatzstoffe und/oder -Trägerstoffe zugegeben werden, das erhaltene Gemisch in an sich bekannter Weise granuliert wird, gegebenenfalls getrocknet wird und gegebenenfalls nach Zugabe weiterer Arzneimittel-Hilfsstoffe und/oder -Trägerstoffe in an sich bekannter Weise in eine für die orale Verabreichung geeignete Form überführt wird.
9. Verfahren nach Anspruch 8, dadurch **gekennzeichnet**, daß die Calcium-, Alkali- oder Ammoniumverbindung in der 25- bis 110fachen äquivalenten Menge, bezogen auf den Wirkstoff, verwendet wird.
10. Verfahren nach einem der Ansprüche 8 oder 9, dadurch **gekennzeichnet**, daß bei irgendeiner beliebigen Stufe des Verfahrens eine neutrale oder saure Aminosäure in einer Menge von 50 Gew.-% auf den Wirkstoff in fester Form, als Lösung oder als Suspension zugegeben wird.
11. Verfahren nach Anspruch 10, dadurch **gekennzeichnet**, daß die niedere Aminosäure der Granulierflüs-

sicherheit zugegeben wird.

12. Verfahren nach mindestens einem der Ansprüche 8 bis 11, dadurch **gekennzeichnet**, daß als eine für die orale Verabreichung geeignete Form Tabletten, Dragees, Filmtabletten, Kapseln, ein Granulat oder Tabletten, Dragees, Filmtabletten, Kapseln, ein Granulat mit verzögerter Wirkung hergestellt wird.

5

10

15

20

25

30

35

40

45

50

55



Europäisches  
Patentamt

## EUROPÄISCHER RECHERCHENBERICHT

Nummer der Anmeldung

EP 90 11 9087

### EINSCHLÄGIGE DOKUMENTE

Kategorie	Kennzeichnung des Dokuments mit Angabe, soweit erforderlich, der maßgeblichen Teile	Betrifft Anspruch	KLASSIFIKATION DER ANMELDUNG (Int. Cl.5)
A	EP-A-0 299 668 (BOOTS) * Ansprüche 1,4-6; Seite 3, Zeilen 28-29; Seite 4, Zeilen 13-15; Seite 10, Beispiele 12,13 * - - -	1,6-7	A 61 K 31/19 A 61 K 47/18
D,A	EP-A-0 267 321 (MEDICE) * Ansprüche 1,3,7-9; Seite 3, Zeilen 56-57; Seite 5, Beispiele 4,5 * - - -	1,4,6-7	
A	EP-A-0 346 006 (RECKITT-COLMAN) * Ansprüche 1,9-12 * - - - - -	1-2,4,6-7	
			RECHERCHIERTE SACHGEBIETE (Int. Cl.5)
			A 61 K
Der vorliegende Recherchenbericht wurde für alle Patentansprüche erstellt			
Recherchenort		Abschlußdatum der Recherche	Prüfer
Den Haag		13 Mai 91	SCARPONI U.
<div>KATEGORIE DER GENANNTEN DOKUMENTE</div> <div><div>X : von besonderer Bedeutung allein betrachtet</div><div>Y : von besonderer Bedeutung in Verbindung mit einer anderen Veröffentlichung derselben Kategorie</div><div>A : technologischer Hintergrund</div><div>O : nichtschriftliche Offenbarung</div><div>P : Zwischenliteratur</div><div>T : der Erfindung zugrunde liegende Theorien oder Grundsätze</div></div> <div><div>E : älteres Patentdokument, das jedoch erst am oder nach dem Anmeldedatum veröffentlicht worden ist</div><div>D : in der Anmeldung angeführtes Dokument</div><div>L : aus anderen Gründen angeführtes Dokument</div><div>&amp; : Mitglied der gleichen Patentfamilie, übereinstimmendes Dokument</div></div>			